

伊马替尼治疗胃肠道间质瘤 58 例疗效分析

薛春燕 高 伟 王雅杰

摘 要 目的 探讨伊马替尼治疗胃肠道间质瘤的疗效。**方法** 对长海医院 2007 年 1 月~2009 年 9 月收治的 58 例经伊马替尼治疗的胃肠道间质瘤病人的临床资料进行回顾性分析。**结果** 局限可切除胃肠道间质瘤患者 36 例,无一例复发或转移。22 例广泛期胃肠道间质瘤患者中,服药 3 个月 CT 评价:完全缓解 0 例(0%),部分缓解 11 例(50%),稳定 11 例(50%),进展 0 例(0%),临床获益率 100%;1 年生存率为 95.5%。**结论** 伊马替尼治疗局限期和广泛期胃肠道间质瘤都具有较好的临床获益。

关键词 胃肠间质瘤 伊马替尼 治疗

Analysis of Gastrointestinal Stromal Tumors Treated by Imatinib in 58 Patients. Xue Chunyan, Gao Wei, Wang Yajie. Shanghai Changhai Hospitals, Shanghai 200433, China

Abstract Objective To investigate the effects of imatinib on gastrointestinal stromal tumor. **Methods** From January 2007 to September 2009, 58 Imatinib-treated patients with gastrointestinal stromal tumors were analyzed retrospectively. **Results** In 36 cases in local stage, no recurrence or metastasis was found. After Imatinib being used for 3 months, outcome of patients in extensive stage were CR 0, PR 50%, SD 50% and PD 0. The 1-year overall survival rate was 100%. **Conclusion** Imatinib is effective for gastrointestinal stromal tumors both in local stage and extensive stage.

Key words Gastrointestinal stromal tumor; Imatinib; Treatment

胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GISTs)是一类对传统化疗高度耐药的肿瘤,也不适合放射治疗。外科手术曾经是 GIST 惟一有效的治疗手段。即使接受外科根治术后,GIST 仍然有着非常高的术后复发率。复发转移 GIST 的预后十分差,中位生存期仅为 6~18 个月。伊马替尼,是一种小分子多靶点的酪氨酸激酶抑制剂,自 2002 年被 FDA 批准用于治疗胃肠道间质瘤以来,已有不少大规模的临床试验证实了该药的疗效。本研究对长海医院 2007 年 1 月~2009 年 9 月用伊马替尼治疗的经病理确诊的 58 例胃肠道间质瘤的临床疗效及不良反应报告如下^[1]。

材料与方法

1. 资料来源:收集笔者医院 2007 年 1 月~2009 年 9 月住院患者中资料完整的 GIST 患者共 58 例。所有病例均有手术和病理活检标本,由病理医师根据病理组织形态学和免疫组化染色作出间质瘤病理诊断。

2. 一般资料:本组男性 32 例,女性 26 例,男、女性之比为 1.23:1。年龄 32~75 岁,中位年龄 54.7 岁。肿瘤原发部位:胃 21 例(36.2%)、小肠 17 例(29.3%)、直肠 8 例(13.8%)、

其他 12 例(20.7%)。肿瘤最大直径 30cm,肿瘤最小直径 0.8cm。有转移病灶者共 16 例(27.6%),转移病例中:肝转移 12 例(75.0%),肝肺转移 1 例(6.3%),腹腔转移 3 例(18.7%)。

3. 免疫组化:全部标本经 10% 甲醛固定,石蜡包埋切片,厚 4mm 连续切片,HE 染色,光镜观察。采用 S-P 法检测 CD117、CD34 和波形蛋白。肿瘤细胞质或膜着色为阳性。所用免疫组化检测试剂均购自福州迈新生物试剂公司。CD117 阳性 58 例(100%),CD34 阳性 45 例(77.6%),波形蛋白阳性 33 例(56.9%)。

4. 恶性程度:按 Fletcher 等推荐的标准加以分类,其以肿瘤大小和核分裂数来判定 GIST 的恶性程度:GIST 直径 < 2cm,核分裂数 < 5 个/50 HPF,提示危险程度很低;直径 2~5cm,核分裂数 < 5 个/50HPF,为危险程度低;直径 < 5cm,核分裂数 6~10 个/50HPF,或直径 5~10cm,核分裂数 < 5 个/50HPF,为中度危险;直径 > 5cm,核分裂数 > 5 个/50HPF,或只要直径 > 10cm,或核分裂数 > 10 个/50HPF,即视为高度危险。本组病例,高度危险 40 例(69.0%),中度危险 18 例(31.0%),低度危险 0 例(0%)。

5. 治疗和随访:所有病例均口服伊马替尼。初始剂量均为 400mg/d。其中局限可切除 GIST 患者 36 例,均行手术根治治疗,术后服用伊马替尼;广泛期 GIST[包括初发 GIST 或 GIST 切除术后复发和(或)GIST 转移的患者]22 例,其中 4 例行减瘤术后服用伊马替尼,其余均直接服用伊马替尼。服药

作者单位:200433 上海,第二军医大学附属长海医院(薛春燕、王雅杰);200030 上海胸科医院(高伟)

后第1个月复查CT,此后每3个月复查CT以明确患者病情变化情况。

结 果

1. 临床疗效:局限可切除GIST患者36例,随访6~33个月,平均19个月,患者无一例复发或转移。22例广泛期GIST中,随访时间9~33个月,平均17个月,服药3个月CT评价:完全缓解0例(0%),部分缓解11例(50%;男性6例,女性5例),稳定11例(50%;男性4例,女性7例),进展0例(0%),临床获益率100%。4例患者在用药后6.5~9个月出现进展,平均疾病进展时间为7.8个月。其中1例67岁男性,为胃间质瘤术后复发伴肝脏多发转移瘤、网膜囊淋巴结转移,体质较差,在用药后9个月病情恶化死亡;另外3例中(男性2例,女性1例;47~69岁,平均56.3岁),原发于胃、小肠、直肠各1例,均为术后复发伴肝转移的患者,1例伊马替尼加量至800mg/d、2例改服舒尼替尼,在改变方案后3个月内均获得部分缓解。1年生存率为95.5%。截止2009年9月,中位生存时间已达17个月。

2. 不良反应:水肿22例(37.9%;男性10例,女性12例);重度水肿1例(1.7%),轻中度水肿21例(36.2%);I~II度白细胞减少2例(3.4%;女性2例);I~II度乏力12例(20.7%;男性5例,女性7例);I~II度恶心4例(6.9%;男性1例,女性3例);轻度皮疹2例(3.4%;男性1例,女性1例)。

讨 论

GIST被定义为组织学上富于梭形细胞、上皮样细胞,免疫表型上表达C-kit蛋白(CD117),遗传学上存在频发性C-kit基因突变,具有广谱生物学行为,可能起源于胃肠道Cajal间质细胞的一类消化道肿瘤。GIST是目前消化道最常见的间叶组织源性肿瘤,其发病率约为(1~2)/10万。GIST不同于典型的平滑肌及神经源性肿瘤,不具有经典的平滑肌瘤和神经鞘瘤分化特征。以前诊断为胃肠道平滑肌瘤中的大多数其实是GIST^[2]。

由于GIST对放疗不敏感,且因放疗对周围脏器的损伤而受到限制,系统化疗也缺乏疗效确切的方案,在伊马替尼问世之前,外科手术切除治疗几乎是GIST惟一有效的处理手段。伊马替尼是在2002年通过FDA认证的一类新型的靶向治疗药物。伊马替尼作用机制主要是通过通过与ATP竞争性结合酪氨酸激酶催化部位的核苷酸结合位点,阻断磷酸基团的转移,使得激酶不能发挥催化活性,不能进一步作用于

下游的效应分子,导致细胞增生受抑。

据文献报道,除低危组外,接受原发肿瘤完全切除术的患者中,术后2年内局部复发率为10%、转移率为15%,平均复发或转移时间为17.4个月。本组36例局限性GIST术后辅助使用伊马替尼病例,目前已随访7~33个月,平均19个月,尚无一例出现复发或转移,提示将伊马替尼应用于高度危险的局限性GIST根治术后的辅助治疗,对预防肿瘤的复发和转移可能具有一定的临床意义。但是,术后具体服用多少时间比较合理,还有待临床观察。对于转移的或复发的GIST,伊马替尼作为FDA批准的一线药物,治疗反应中位时间为12~15周,进展期患者应连续服用,无时限限制。国内外经验报道,总获益率可高达84%,约65%~70%患者可达部分缓解,15%~20%患者为稳定,5%以下可达完全缓解。本组病例服药3个月CT评价:完全缓解0例(0%),部分缓解11例(50%),稳定11例(50%),进展0例(0%),临床获益率100%。其中4例行减瘤术后服用伊马替尼结果均为稳定。在伊马替尼问世之前,转移性GIST或GIST复发后给予手术切除的预后很差,生存期6~18个月。如果首次手术不能完全切除,即使复发肿瘤局限或者同时存在复发灶和转移灶,其生存期仅为5~10个月左右。本组22例,中位生存时间已经达到17个月。以上结果均表明针对广泛期GIST,伊马替尼在延缓病情发展、延长生存期方面具有一定的效果^[3~4]。

本组病例在服用伊马替尼后6.5~9个月之间分别有4例患者发生格列卫耐药,1例死亡,3例进展。综合文献,伊马替尼耐药机制可能有4个方面,即:①由于外显子13、14上的ATP结合位点或外显子17上Kit激酶的活化环发生了二次突变;②由于Kit基因型扩增而超表达Kit;③由于靶调节,改变了受体酪氨酸激酶蛋白活化;④由于功能改变而耐药影响了Kit或血小板衍生生长因子受体, α 多肽(platelet-derived growth factor receptor, alpha polypeptide, PDG-FRA)活化。另外,从本组病例看,4例发生耐药患者均为术后复发伴肝脏转移的患者。Kikuchi等认为伴发肝转移的GIST往往伴有C-kit基因杂合子丢失,而C-kit基因杂合子丢失与GIST高增殖活性密切相关。术后复发伴肝转移与伊马替尼耐药或预后有无必然联系?其机制究竟如何?本组因为例数较少,观察时间短,还有待进一步研究。针对伊马替尼耐药,目前主要有两种解决方案:①增加伊马替尼的剂

量(800mg/d),有可能使5%的患者重新获得部分缓解,30%的患者重新获得稳定;②换用苹果酸舒尼替尼(sunitinib malate/SU11248),苹果酸舒尼替尼是于2006年1月被FDA批准上市一种高选择性多靶点小分子蛋白激酶抑制剂,通过细胞色素P450进行代谢,能抑制多种信号通路,对血管内皮细胞生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)、PDGFR和Kit受体都有抑制作用。在一项以安慰剂为对照的Ⅲ期随机双盲临床试验中,312例不能耐受伊马替尼治疗或失败的GIST患者以2:1随机分入舒尼替尼和安慰剂组,中期分析发现,舒尼替尼组的无进展生存时间明显优于安慰剂组,分别为27.3周和6.4周($P < 0.0001$),客观有效率分别为7%和0%($P = 0.006$)。本组3例进展患者,1例伊马替尼加量至800mg/d、2例改服舒尼替尼,在改变方案3个月内均获得部分缓解。但是,目前为止对伊马替尼耐药者,究竟应该首选加量还是换舒尼替尼,学术界尚未达成一致意见,还需要进一步的研究观察^[5-7]。

伊马替尼治疗GIST安全性较高,病人耐受性好,不良反应多较轻微,男、女性比例基本一致。大部分不良反应经适当处理后即可缓解。本组病例中,不良反应主要包括:重度水肿1例(1.7%),轻中度水肿21例(36.2%),Ⅰ~Ⅱ度白细胞减少2例(3.4%),Ⅰ~Ⅱ度乏力12例(20.7%),Ⅰ~Ⅱ度恶心4例(6.9%),轻度皮疹2例(3.4%)。重度水肿者为1例47岁女性局限小肠间质瘤术后辅助患者,减药至200mg/d,同时应用利尿剂等对症处理后,症状得到缓解。其余病例均只行适当对症处理。但也有文献报道,虽然伊马替尼是一个安全性高、耐受性好的药物,但是还是会发生致命性的并发症,尤其对那些肿瘤体积很大的患者,有发生大出血的风险,而且出血会在治疗过程中反复出现。患者往往出血量较大,应提高警惕,及时处理^[8]。

伊马替尼治疗GIST也存在自身的缺陷:一是GIST对伊马替尼的反应多为部分缓解或稳定,很少有完全缓解。如本组病例中单纯服用伊马替尼就无一例达到完全缓解;二是前面所述的耐药问题。因此,伊马替尼应当和手术密切配合,方才有可能达到更佳的治疗效果。Mussi C等做的一项研究表明了伊

马替尼应当和手术配合的复杂性,包括病例的选择、手术指征的确定、疗效的评估等。Mussi C等认为有必要进一步进行前瞻性的随机研究来解决以上问题。RTOG0132/ACRIN6665是一项评估原发性GIST患者辅助使用伊马替尼治疗或可行手术的转移性GIST患者术前服用伊马替尼的安全性和有效性的前瞻性Ⅱ期研究。其早期结果显示该方法是可行的,需要多学科会诊,且不导致明显的术后并发症^[9,10]。

参考文献

- 1 Eisenberg BL, Judson I. Surgery and imatinib in the management of GIST: Emerging approaches to adjuvant and neoadjuvant therapy. *Annals of Surgical Oncology*, 2004, 11(5): 465-475
- 2 Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch*, 2001, 438(1): 1
- 3 刘岗, 郭琳, 王强. 胃肠道间质瘤78例临床分析. *胃肠病学*, 2009, 14(3): 171-173
- 4 Rankin C, Von Mehren M, Blanke C, et al. Dose effect of imatinib in patients with metastatic GIST - Phase III Sarcoma Group Study S0033. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2004, 23: 815
- 5 Kikuchi H, Yamamoto M, Hiramatsu Y, et al. Effect of loss of heterozygosity of the c-kit gene on prognosis after hepatectomy for metastatic liver gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Sci*, 2007, 98(11): 1734-1739
- 6 Buchdunger E, Cioffi CL, Law N, et al. Abl protein-tyrosine kinase inhibitor STI 571 inhibits in vitro signal transduction mediated by c-kit and platelet-derived growth factor receptors. *J Pharmacol Exp Ther*, 2000, 295(1): 139-145
- 7 Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2006, 368(9544): 1329-1338
- 8 王海江, 杨新辉. 甲磺酸伊马替尼治疗手术后复发和(或)转移的胃肠道间质瘤的疗效分析. *新疆医科大学学报*, 2008, 31(12): 1716-1717
- 9 Mussi C, Ronellenfitsch U, Jakob J, et al. Post-imatinib surgery in advanced/metastatic GIST: is it worthwhile in all patients? *Annals of Oncology*, 2009, 10: 1093
- 10 Eisenberg BL, Harris J, Blanke CD, et al. Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate (IM) for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumor (GIST): early results of RTOG 0132/ACRIN 6665. *J Surg Oncol*, 2009, 99(1): 42-47

(收稿:2010-01-08)